

KORRESPONDANCE: Svend Gundestrup, Anæstesiologisk Afdeling, Hvidovre Hospital, Kettegård Allé 30, 2650 Hvidovre. E-mail: svend@gundestrup.dk

ANTAGET: 24. september 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 27. januar 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Jarlbæk L, Kehlet H, Sjøgren P. Det legale opioidforbrug i Danmark. *Ugeskr Læger* 2010;172:3173-8.
- Højsted J, Sjøgren P. An update on the role of opioids in the management of chronic pain of nonmalignant origin. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:451-5.
- Sacerdote P, Franchi S, Panerai AE. Non-analgesic effects of opioids: mechanisms and potential clinical relevance of opioid-induced immunodepression. *Curr Pharm Des* 2012;18:6034-42.
- Lennon FE, Moss J, Singleton PA. The μ -opioid receptor in cancer progression: is there a direct effect? *Anesthesiology* 2012;116:940-5.
- Abs R, Verhelst J, Maeyaert J et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2215-22.
- Stefano GB, Burrill JD, Labur S et al. Regulation of various genes in human leukocytes acutely exposed to morphine: expression microarray analysis. *Med Sci Monit* 2005;11:MS35-42.
- Singhal P, Kapasi A, Reddy K et al. Opiates promote T cell apoptosis through JNK and caspase pathway. *Adv Exp Med Biol* 2001;493:127-35.
- Steele AD, Henderson EE, Rogers TJ. Mu-opioid modulation of HIV-1 coreceptor expression and HIV-1 replication. *Virology* 2003;309:99-107.
- Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L et al. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg* 2000;90:1411-4.
- Wang ZY, Wang CQ, Yang JJ et al. Which has the least immunity depression during postoperative analgesia – morphine, tramadol, or tramadol with lornoxicam? *Clin Chim Acta* 2006;369:40-5.
- Wang J, Charboneau R, Balasubramanian S et al. The immunosuppressive effects of chronic morphine treatment are partially dependent on corticosterone and mediated by the mu-opioid receptor. *J Leukoc Biol* 2002;71:782-90.
- Fecho K, Maslonek KA, Dykstra LA et al. Evidence for sympathetic and adrenal involvement in the immunomodulatory effects of acute morphine treatment in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;277:633-45.
- Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP et al. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 2000;52:595-638.
- Saurer TB, Carrigan KA, Ijames SG et al. Suppression of natural killer cell activity by morphine is mediated by the nucleus accumbens shell. *J Neuroimmunol* 2006;173:3-11.
- Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003;362:1921-8.
- Suzuki M, Sakurada T, Gotoh K et al. Correlation between the administration of morphine or oxycodone and the development of infections in patients with cancer pain. *Am J Hosp Palliat Care* 2013;30:712-6.
- Gach K, Wyreńska A, Fichna J et al. The role of morphine in regulation of cancer cell growth. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2011;384:221-30.
- Weingaertner IR, Koutnik S, Ammer H. Chronic morphine treatment attenuates cell growth of human BT474 breast cancer cells by rearrangement of the ErbB signalling network. *PLoS One* 2013;8:e53510.
- Leo S, Nuydens R, Meert TF. Opioid-induced proliferation of vascular endothelial cells. *J Pain Res* 2009;2:59-66.
- Deegan CA, Murray D, Doran P et al. Effect of anaesthetic technique on oestrogen receptor-negative breast cancer cell function in vitro. *Br J Anaesth* 2009;103:685-90.
- Mathew B, Lennon FE, Siegler J et al. The novel role of the mu opioid receptor in lung cancer progression: a laboratory investigation. *Anesth Analg* 2011;112:558-67.
- Page GG, McDonald JS, Ben-Eliyahu S. Pre-operative versus postoperative administration of morphine: impact on the neuroendocrine, behavioural, and metastatic-enhancing effects of surgery. *Br J Anaesth* 1998;81:216-23.
- Shavit Y, Ben-Eliyahu S, Zeidel A et al. Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats. *Neuroimmunomodulation* 2004;11:255-60.
- Lennon FE, Mirzapioazova T, Mambetsariev B et al. Overexpression of the μ -opioid receptor in human non-small cell lung cancer promotes Akt and mTOR activation, tumor growth, and metastasis. *Anesthesiology* 2012;116:857-67.
- Singleton PA, Mambetsariev N, Lennon FE et al. Methylaltraxone potentiates the anti-angiogenic effects of mTOR inhibitors. *J Angiogenesis Res* 2010;2:5.
- Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC et al. Can anaesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology* 2006;105:660-4.
- Biki B, Mascha E, Moriarty DC et al. Anaesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology* 2008;109:180-7.
- Wuethrich PY, Hsu Schmitz S-F, Kessler TM et al. Potential influence of the anaesthetic technique used during open radical prostatectomy on prostate cancer-related outcome: a retrospective study. *Anesthesiology* 2010;113:570-6.
- Cummings KC, Xu F, Cummings LC et al. A comparison of epidural analgesia and traditional pain management effects on survival and cancer recurrence after colectomy: a population-based study. *Anesthesiology* 2012;116:797-806.
- Sessler DI, Ben-Eliyahu S, Mascha EJ et al. Can regional analgesia reduce the risk of recurrence after breast cancer? Methodology of a multicenter randomized trial. *Contemp Clin Trials* 2008;29:517-26.

Ventrikelcancer er den hyppigste Epstein-Barr-virus-associerede cancerform

Trine Boysen^{1,2} & Jeppe Friberg^{1,3}

STATUSARTIKEL

1) Afdeling for Epidemiologisk Forskning, Statens Serum Institut
2) Hepatologisk Klinik, Rigshospitalet
3) Onkologisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2014;176:V02130125

Siden 1960'erne er sammenhængen mellem Epstein-Barr-virus (EBV) og en række maligne sygdomme såsom Burkitts lymfom, Hodgkins sygdom samt nasopharynx- og spytkirtelcancer blevet stadig mere velbeskrevet. Dog er det først igennem de seneste 20 år, at EBV er blevet sat i forbindelse med ventrikelcancer, der er en hyppig cancerform med høj mortalitet [1, 2]. På verdensplan er således ca. 8% af alle ventrikelcancertilfælde associeret til EBV, hvilket svarer til knap 80.000 nye tilfælde af EBV-associeret ventrikelcancer om året, og ventrikelcancer er dermed den hyppigst forekommende EBV-associerede malignitet

[3-5]. Vi vil i denne statusartikel belyse sammenhængen mellem EBV og udvikling af kræft med særlig fokus på ventrikelcancer.

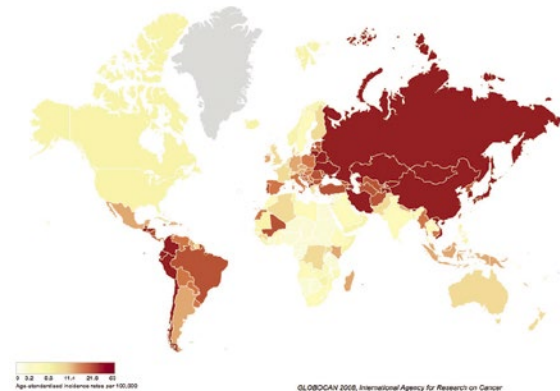
EPIDEMIOLOGI OG RISIKOFAKTORER FOR VENTRIKELCANCER

Ventrikelcancer er den fjerdehyppigste kræftform på verdensplan, således rammes årligt knap 1 mio. mennesker af ventrikelcancer, hvilket svarer til knap 8% af alle nye kræfttilfælde [2]. Mortaliteten er meget høj, og ventrikelcancer er den næsthyppigste årsag til kræftrelateret død med mere end 700.000 dødsfald



FIGUR 1

Incidensen af ventrikelcancer: aldersstandardiseret rate (globalt) — mænd (alle aldre) [6].



årligt på verdensplan, svarende til knap 10% af alle kræftrelaterede dødsfald [2].

Globalt er der store forskelle i forekomsten af ventrikelcancer – den højeste incidens er observeret i Japan (> 60/100.000 mænd) hvorimod sygdommen er mindre hyppig i Europa, Nordamerika og i de nordafrikanske lande (< 5/100.000 mænd) [6] (Figur 1). Generelt rammes mænd dobbelt så hyppigt som kvinder, og risikoen er proportionelt stigende med alderen [7-9]. Histopatologisk er langt hovedparten af tilfældene (> 95%) af typen adenokarcinom [7]. Årsagen til ventrikelcancer er multifaktoriel med *Helicobacter pylori*-infektion som den stærkeste enkeltfaktor, men også overvægt, rygning, stort kødindtag, ventrikelkirurgi, bestemte socioøkonomiske faktorer og familiær disposition er signifikante risikofaktorer [9, 10].

EPSTEIN-BARR-VIRUS-SMITTE OG ETABLERING AF LATENT INFEKTION

EBV er et dobbeltstrengt DNA-virus og medlem af herpesvirusfamilien. EBV findes overalt, og det antages, at 80-100% af alle mennesker er smittet, når de er omkring 30 år [11]. De fleste smittes via dråbeinfektion i barneårene, hvor infektionen ofte er asymptomatisk, og hos mere end 90% etableres der efterfølgende en livslang latent infektion i B-lymfocytterne [4]. Hvis den primære EBV-infektion først sker i ungdoms-/voksenalderen, udvikles der ofte infektiøs mononukleose – en form af den primære infektion, der er karakteriseret ved et ekstensivt immunrespons og deraf følgende sværere symptomer.

I lighed med de andre herpesviridae besidder EBV evnen til at etablere en livslang latent infektion [12].



FAKTABOKS

Det er velbeskrevet, at Epstein-Barr-virus (EBV) er associeret til en række cancerformer, såsom nasopharynxcancer, Burkitts lymfom og Hodgkins sygdom.

I 1990'erne blev EBV for første gang påvist i ventrikelcancer, der er en af de hyppigste kræftformer på verdensplan.

EBV vides i dag at være associeret til ca. 8% af alle ventrikelcancertilfælde både globalt og i Danmark, hvilket gør ventrikelcancer til den hyppigste EBV-associerede cancerform med ca. 80.000 nye tilfælde årligt på verdensplan.

Det er uvist, hvordan EBV kommer ind i ventrikelcancercellerne, både »celle til celle«-kontakt med EBV-holdige lymfocytter og direkte transport af »frit« EBV fra ventrikellumen har været foreslået.

Klonale EBV-genomer kan ved hjælp af in situ-hybridisation påvises i ventrikelcancercellerne.

EBV-associeret ventrikelcancer er hyppigere hos mænd end hos kvinder, desuden øger ventrikelkirurgi og muligvis kronisk irritation af ventrikelslimhinden også risikoen for EBV-associeret ventrikelcancer.

Andelen af EBV-positiv cancer falder »ned« gennem ventriklen, fra ca. 21% i cardia- til ca. 4% i antrumområdet.

Indtil nu er der ikke fundet nogen sammenhæng mellem *H. pylori*, der er den mest betydningsfulde risikofaktor for ventrikelcancer, og EBV.

P.t. er der ingen diagnostiske eller terapeutiske konsekvenser af at undersøge ventrikelcancerprøver for EBV, og der er ikke fundet forskel i mortalitet mellem EBV-positive og EBV-negative ventrikelcancertilfælde.

Siden 1970'erne har man vha. nukleinsyrehybridisationsteknik været i stand til at påvise EBV-DNA i latent inficerede celler, som tegn på at EBV efter endt primærinfektion forbliver i cellen i et latent stadie uden tegn på virusreplikation [13]. Raske bærere har 1-50 inficerede celler pr. mio. B-lymfocytter og er ofte inficeret med multiple EBV-stammer [14]. I det latente stadie undgår EBV immunsystemet på flere måder. Et meget begrænset antal virusspecifikke proteiner udtrykkes, og det hyppigst udtrykte protein (*Epstein-Barr nuclear antigen 1*) ved EBV-associeret cancer indeholder en række aminosyresekvenser, der hæmmer præsentationen af proteinet og dermed aktivering af cytotoxiske lymfocytter [11]. Hos raske, inficerede bærere varierer EBV-niveauet i spyt fra umåleligt til > 1.000 kopier/ml, og periodisk udskillelse af virus, muligvis i forbindelse med stress og immunsupprimering, forekommer hos 22-90% af alle seropositive, hvilket i en vis udstrækning forklarer den næsten universelle infektion af jordens befolkning [3, 14].

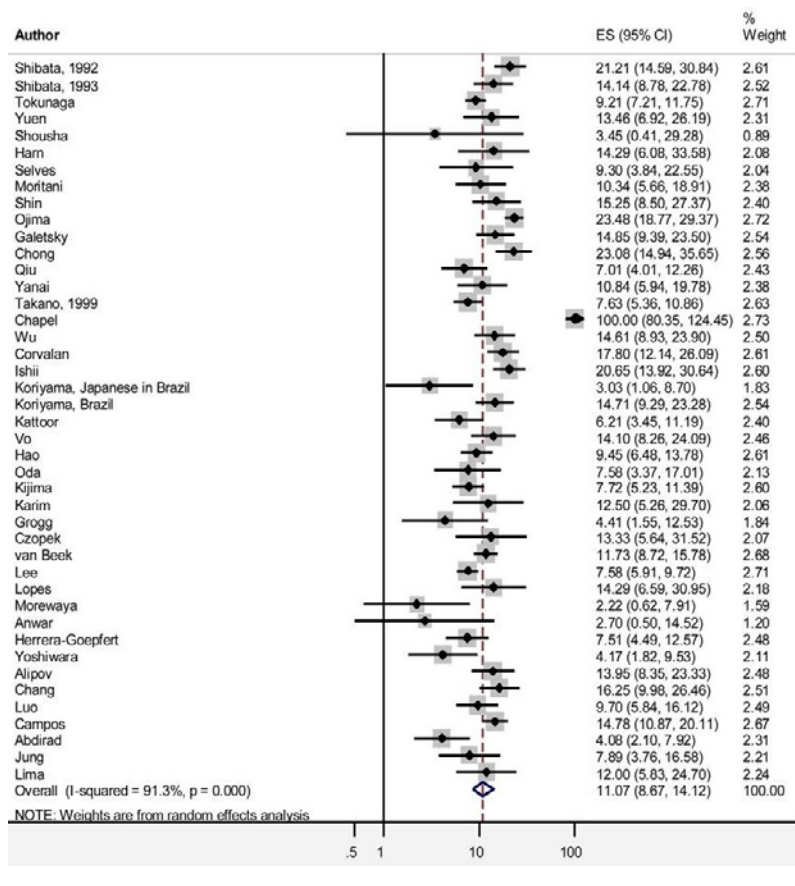
EPSTEIN-BARR-VIRUS-ASSOCIERET MALIGNITET

Siden 1960'erne har EBV været associeret til forskellige cancerformer, herunder Burkitts lymfom, Hodgkins sygdom, nasopharynx- og spytkirtelcancer, disse er sammenhænge, der nu alle er velbeskrevne [3].

Sammenhængen mellem EBV og ventrikelcancer har været kendt i godt 20 år [1]. I en dansk undersøgelse har man fundet, at omkring 8,5% af danske ventrikelcancertilfælde er associeret til EBV, hvilket

FIGUR 2

Forest plot (random effects-model) af prævalensen af Epstein-Barr-virus-positive ventrikelcancertilfælde blandt mænd, opstillet ift. publikationsår. Romben indikerer pooleet prævalens. Adapteret efter [4].



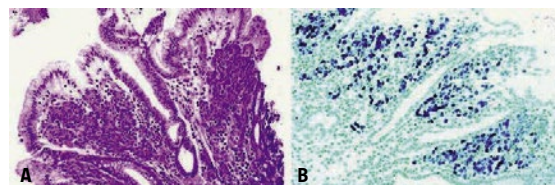
stemmer overens med den største metaanalyse på området, hvor der globalt er fundet en forekomst på 7,7% uden større regionale forskelle [5, 15] (Figur 2). Det svarer til, at der på verdensplan er ca. 80.000 nye tilfælde af EBV-associeret ventrikelcancer om året, og ventrikelcancer er dermed den hyppigste EBV-associeret malignitet [3, 4].

PÅVISNING AF EPSTEIN-BARR-VIRUS I TUMORCELLER

Hvis en EBV-inficeret celle gennemgår en malign transformation, vil alle neoplastiske døtreceller arve den samme unikke episomale struktur, herved bliver den genomiske EBV-struktur en markør for tumor-klonalitet [14]. Således kan man påvise klonale EBV-genomer i de EBV-associerede cancere, såsom nasopharynx- og ventrikelcancer, hvilket indikerer, at tumoren er opstået ud fra en enkelt EBV-inficeret celle [16]. Associationen mellem EBV og ventrikelcancer er desuden baseret på påvisningen af virale genprodukter, såsom *EBV-encoded small RNA*, direkte

FIGUR 3

A. Hæmatoxylin-eosin-farvning af invasivt ventrikeladenokarcinom omgivet af normalt overfladeepitel B. *Epstein-Barr-virus-encoded small RNA* (EBER)-in situ-hybridisation visualiserer EBER-transcripts i kernene i ventrikelcancer cellerne, men ikke i det overliggende normale overfladeepitel eller i de omkringliggende raske stromaceller. Adapteret fra [14].



i tumorceller, men ikke i det omgivende raske væv (Figur 3).

Fundet af forhøjede EBV-antistoffer forud for diagnosen hos patienter med EBV-associeret ventrikelcancer støtter ligeledes formodningen om viral involvering i den maligne proces [17].

HVORDAN TRÆNGER EPSTEIN-BARR-VIRUS IND I VENTRIKLENS OVERFLADEEPITEL?

Normalt er EBV et lymfotrop virus og findes kun i latent form i B-lymfocytter, men i forbindelse med udvikling af et EBV-associeret karcinom etableres der en infektion af epitelceller. Ved EBV-associeret ventrikelcancer findes EBV kun i ventriklens karcinomceller og ikke i præmaligne læsioner såsom interstitiel metaplasia og dysplasi, hvilket indikerer, at EBV er involveret på et senere trin i udviklingen af ventrikelcancer [18]. Det er dog stadig uafklaret, hvordan EBV kommer ind i cellerne i ventriklens overfladeepitel. En mulighed er, at indtrængningen sker ved direkte kontakt mellem EBV-holdigt spyt i ventrikellumen og ventriklens overfladeepitel. I B-lymfocytter benytter EBV glycoproteinet gp350 og komplementreceptor CD21 til at komme ind i cellen [19], men da ekspresionen af CD21 er meget lav i ventriklens overfladeepitel, taler dette til en vis grad imod, at samme mekanisme er gældende her. En anden mulighed er, at EBV ikke kommer fra lumen, men via celle til celle-kontakt mellem ventriklens overfladeepitelceller og EBV-inficerede lymfocytter, der findes i ventrikelvæggen og i rigt tal rekrutteres i forbindelse med inflammatoriske tilstande [19].

Det er karakteristisk for EBV-associeret ventrikelcancer, at forekomsten falder »ned« gennem ventriklen. Således er 15-27% af ventrikelkarcinomerne EBV-positive i den proksimale del, cardiaregionen [4, 20-22], hvorimod kun 2-6% af karcinomerne i antrum er EBV-positive [20, 23, 24]. Årsagen til denne

»EBV-gradient« er ukendt, men kan hænge sammen med mængden af EBV-holdigt spyt [21].

Således er det præcise ætiologiske samspil mellem EBV og ventrikelcancer, herunder hvilke mekanismer der leder til EBV-infektion af ventrikel-epitelet, endnu uafklaret.

EPSTEIN-BARR-VIRUS-ASSOCIERET VENTRIKELCANCER

EBV-associeret ventrikelcancer adskiller sig fra andre former for ventrikelcancer på mindst tre måder: kønsfordeling, anatomisk placering og forekomst hos patienter, der tidligere har fået foretaget ventrikelkirurgi.

Den velkendte overhyppighed af ventrikelcancer hos mænd er endnu mere udtalt for den EBV-associerede ventrikelcancer. Således har man i langt hovedparten af studier af EBV-associeret ventrikelcancer påvist en højere risiko blandt mænd, og i den største metaanalyse fandt man en forekomst på 11,1% (95% konfidens-interval (KI): 8,7-14,1) af EBV-associeret ventrikelcancer blandt mænd sammenlignet med 5,2% (95% KI: 3,6-7,4) blandt kvinder [4]. En lignende kønsfordeling ses ved andre EBV-associerede cancerformer, såsom nasopharynxkarcinom, Burkitts lymfom og Hodgkins lymfom [3]. Årsagen til denne kønsforskel er ukendt. I et japansk interviewstudie fandt man, at forekomsten af EBV-associeret ventrikelcancer var øget hos patienter med et højt indtag af saltet mad og eksposition for træstøv og jernspåner, hvilket tyder på, at mekanisk skade af ventrikelslimhinden kan øge risikoen for EBV-associeret ventrikelcancer [25]. Hypotesen om, at kronisk irritation af ventrikelslimhinden kan spille en rolle i cancerudviklingen, påpeges ligeledes i et dansk studie. Blandt patienter med pernicios anæmi og qua dette kronisk atrofisk gastritis var forekomsten af EBV-associeret ventrikelcancer næsten tre gange større end blandt patienter med ventrikelcancer uden pernicios anæmi [26]. Hvorvidt overhyppigheden af EBV-associeret ventrikelcancer hos patienter med pernicios anæmi skyldes atrofisk ventrikelslimhinde, nedsat mavesyreproduktion f.eks. til forsvar mod vira, eller andre forhold er uvist.

Det er også velbeskrevet, at større ventrikelkirurgi, bl.a. Billroth II-operation, signifikant øger risikoen for EBV-associeret ventrikelcancer, således er risikoen øget 3-4 gange, hvilket svarer til den risiko, der findes i cardiaområdet i ikkeopererede ventrikler [27, 28]. Den høje risiko kan være et resultat af øget påvirkning af galde og pancreaszymer, men synes også at være associeret til diagnosen forud for den initiale operation (benign eller malign) og den anvendte operationsmetode [28].

H. pylori er den mest betydende enkeltfaktor i

udviklingen af ventrikelcancer, men der er ikke påvist nogen interaktion, hverken antagonistisk eller agonistisk, mellem *H. pylori*- og EBV-infektion og risikoen for ventrikelcancer, og EBV-status synes at være uafhængig af *H. pylori*-infektion [5]. Således kan deres forskellige prædilektionssteder, EBV-associeret ventrikelcancer i cardiaområdet og *H. pylori* i antrumregionen, pege i retning af forskellige mekanismer i carcinogenesen. Endelig er EBV-associeret ventrikelcancer ikke relateret til rygning, i modsætning til de ikke-EBV-associerede former [25].

TERAPEUTISKE OG DIAGNOSTISKE KONSEKVENSER

Der er på nuværende tidspunkt ingen diagnostiske eller terapeutiske konsekvenser af at undersøge ventrikelcancerprøver for EBV. Virusassocierede kræftsygdomme kan potentielt forebygges med vaccinering (f.eks. humant papillomvirus), men endnu er der ikke udviklet en effektiv EBV-vaccine. Derimod er der forhåbninger om, at virusassociationen i fremtiden kan bruges terapeutisk og diagnostisk. Immunterapi med infusion af EBV-specifikke T-celler har været brugt til at behandle EBV-associeret nasopharynxcancer [29], mens radioterapi med en radioisotop målrettet EBV-inficerede celler har vist effekt i en dyremodel af EBV-associeret ventrikelcancer [30]. Indtil videre er virusbaseret behandling dog udelukkende af eksperimentel karakter. Screening af risikogrupper med EBV-specifikke antistoffer har været anvendt i nasopharynxcancerhøjrisikobefolkninger, men tilsvarende screening for EBV-associeret ventrikelcancer er ikke realistisk endnu set i lyset af den begrænsede viden om risikofaktorer og således manglende mulighed for at identificere højrisikogrupper.

KORRESPONDANCE: Jeppe Friberg, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: jeppe.friberg@regionh.dk

ANTAGET: 5. august 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 18. november 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Burke AP, Yen TS, Shekitka KM et al. Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction. *Mod Pathol* 1990;3:377-80.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917.
3. Hjalgrim H, Friberg J, Melbye M. The epidemiology of Epstein-Barr virus and its association with malignant disease. I: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E et al, red. Human herpesviruses – biology, therapy, and immunoprophylaxis. Cambridge: Cambridge University Press, 2008:947-8.
4. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC et al. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology* 2009;137:824-33.
5. Camargo MC, Murphy G, Koriyama C et al. Determinants of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: an international pooled analysis. *Br J Cancer* 2011;105:38-43.
6. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. GLOBOCAN 2008 v2.0. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010. <http://globocan.iarc.fr> (4. nov 2013).
7. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2000.
8. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. *Eur J Cancer* 2001;37(suppl 8):S4-S66.

9. Nyrén O, Adami HO. Stomach cancer. I: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, red. Textbook of cancer epidemiology. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2008:239-74.
10. Ji J, Hemminki K. Socio-economic and occupational risk factors for gastric cancer: a cohort study in Sweden. *Eur J Cancer Prev* 2006;15:391-7.
11. Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000;343:481-92.
12. Davison AJ. Overview of classification. I: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E et al, red. Human herpesviruses – biology, therapy, and immunoprophylaxis. Cambridge: Cambridge University Press, 2007:3-9.
13. zur Hausen H, Schulte-Holthausen H. Presence of EB virus nucleic acid homology in a »virus-free« line of Burkitt tumour cells. *Nature* 1970;227:245-8.
14. Gulley ML. Molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases. *J Mol Diagn* 2001;3:1-10.
15. Boysen T, Mohammadi M, Melbye M et al. EBV-associated gastric carcinoma in high- and low-incidence areas for nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer* 2009;101:530-3.
16. Imai S, Koizumi S, Sugiura M et al. Gastric carcinoma: monoclonal epithelial malignant cells expressing Epstein-Barr virus latent infection protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:9131-5.
17. Levine PH, Stemmermann G, Lennette ET et al. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus prior to the diagnosis of Epstein-Barr-virus-associated gastric adenocarcinoma. *Int J Cancer* 1995;60:642-4.
18. zur Hausen A, van Rees BP, van Beek J et al. Epstein-Barr virus in gastric carcinomas and gastric stump carcinomas: a late event in gastric carcinogenesis. *J Clin Pathol* 2004;57:487-91.
19. Akiba S, Koriyama C, Herrera-Goepfert R et al. Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma: epidemiological and clinicopathological features. *Cancer Sci* 2008;99:195-201.
20. Corvalan A, Koriyama C, Akiba S et al. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma is associated with location in the cardia and with a diffuse histology: a study in one area of Chile. *Int J Cancer* 2001;94:527-30.
21. van Beek J, zur Hausen A, Klein KE et al. EBV-positive gastric adenocarcinomas: a distinct clinicopathologic entity with a low frequency of lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004;22:664-70.
22. Osato T, Imai S. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Semin Cancer Biol* 1996;7:175-82.
23. Herrera-Goepfert R, Reyes E, Hernandez-Avila M et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in Mexico: analysis of 135 consecutive gastrectomies in two hospitals. *Mod Pathol* 1999;12:873-8.
24. Galetsky SA, Tsvetnov VV, Land CE et al. Epstein-Barr-virus-associated gastric cancer in Russia. *Int J Cancer* 1997;73:786-9.
25. Koriyama C, Akiba S, Minakami Y et al. Environmental factors related to Epstein-Barr virus-associated gastric cancer in Japan. *J Exp Clin Cancer Res* 2005;24:547-53.
26. Boysen T, Friberg J, Stribolt K et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma among patients with pernicious anemia. *Int J Cancer* 2011;129:2756-60.
27. Nishikawa J, Yanai H, Hirano A et al. High prevalence of Epstein-Barr virus in gastric remnant carcinoma after Billroth-II reconstruction. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:825-9.
28. Kaizaki Y, Hosokawa O, Sakurai S et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in the remnant stomach: de novo and metachronous gastric remnant carcinoma. *J Gastroenterol* 2005;40:570-7.
29. Smith C, Tsang J, Beagley L et al. Effective treatment of metastatic forms of Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma with a novel adenovirus-based adoptive immunotherapy. *Cancer Res* 2012;72:1116-25.
30. Fu DX, Tanhehco Y, Chen J et al. Bortezomib-induced enzyme-targeted radiation therapy in herpesvirus-associated tumors. *Nat Med* 2008;14:1118-22.

Glukosetransporter 1-mangelsyndrom har et varieret klinisk billede

Jan Larsen, Vibeke Stubbings, Rikke Steensbjerg Møller & Helle Hjalgrim

STATUSARTIKEL

Forskning og Udvikling,
Epilepsihospitalet

Ugeskr Læger
2014;176:V04130248

Glukosetransporter 1-mangelsyndrom (GLUT1-DS) skyldes nedsat glukoseniveau i hjernen, hvilket kan medføre et bredt spektrum af kliniske symptomer: 1) forskellige former for epilepsi, 2) bevægeforstyrrelser og 3) kognitive vanskeligheder. Disse symptomer gør GLUT1-DS til et syndrom, som klinisk set er højst variabelt og vanskeligt at diagnosticere. Det nedsatte glukoseniveau i hjernen skyldes haploinsufficiens af glukosetransporter-1 (GLUT1)-proteinet.

GLUT1-proteinet findes hovedsageligt i blod-hjerne-barrieren, hvor det faciliterer glukosetransport fra blodet til hjernen. Den nedsatte funktion af GLUT1 forårsages af mutationer i genet *SLC2A1*, som koder for GLUT1-proteinet. Mutationerne er nyopståede i ca. 90% af tilfældene [1]. De resterende 10% er familiært betingede, og her kan man ofte observere varierende fænotype hos de afficerede familiemedlemmer [1]. Arvegangen er altovervejende autosomal dominant, men sjældne tilfælde, hvor GLUT1-DS forekommer på baggrund af to recessive mutationer, er dog rapporteret [2]. Guldstandarden for behandling

af GLUT1-DS er ketogen diæt, som i > 50% af tilfældene vil gøre patienten anfaldsfri.

SYMPTOMER

I klinisk praksis kan det være vanskeligt at stille diagnosen GLUT1-DS på grund af den brede vifte af symptomer, som syndromet kan indeholde. Da GLUT1-DS blev beskrevet første gang i 1991, blev det karakteriseret ved infantile epileptiske anfald, udviklingshæmning, postnatal mikrocefali, spasticitet, ataksi og et lavt glukoseniveau i cerebrospinalvæsken (CSV) [3]. Det kliniske spektrum er sidenhen udvidet, og der er nu tale om et syndrom, som kan indeholde symptomer fra tre hovedområder: epilepsi, bevægeforstyrrelser og kognitive vanskeligheder (Figur 1).

Epilepsi

Ca. 90% af patienter med GLUT1-DS har eller har haft epileptiske anfald [4]. Hos patienter med den oprindelige fænotype observerer man epileptiske